

**Metabolismus und Toxizität von Malathion
beim Säuger unter besonderer
Berücksichtigung des Menschen**

Diss. Erlangen 1983

Vorgelegt

von

Karolina Wenger, geb. Müller

aus

Irsingen





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546202_0067

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

METABOLISMUS UND TOXIZITÄT VON MALATHION BEIM SÄUGER
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES MENSCHEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen - Nürnberg

vorgelegt

von

Karolina Wenger, geb. Müller

aus

Irsingen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. V. Becker

Referent: Prof. Dr.Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt

Korreferent: Prof. Dr. F.P. Gall

Tag der mündlichen Prüfung: 18.04.1983

Inhaltsverzeichnis

Seite

1.	Einleitung	1
2.	Kurze Charakterisierung des Insektizids Malathion	2
3.	Interaktionen von Malathion mit ver - schiedenen Enzymen	4
3.1	Reaktion von Malathion mit Acetylcho - linesterase	4
3.1.1	Einteilung der Esterasen	4
3.1.2	Aufbau des aktiven Zentrums der Acetyl - cholinesterase	5
3.1.3	Reaktionsablauf	5
3.1.4	Erklärung der Affinität anhand der Elektronenstruktur	5
3.2	Interaktionen mit dem Mischfunktionel - len-Oxidase-System (mfo - System)	6
3.2.1	Kurze Darstellung der Wirkungsweise des mfo - Systems	6
3.2.2	Beispiele für die Beeinflussung des mfo - - Systems durch Malathion	7
3.2.3	Art der Wechselwirkung	8
3.2.3.1	Bindung an Cytochrom - P 450	8
3.2.3.2	Verminderung des Gesamt - Hämgehalts	8
3.2.4	Ausmaß der Hemmwirkung	8
4.	Metabolismus von Malathion beim Säuger	9
4.1	Allgemeine Bemerkung	9
4.2	Aufnahmewege für Malathion	9



4.3	Übersichtsschema	9
4.3.1	Hydrolytische Spaltung von Malathion	11
4.3.1.1	Hydrolyse , katalysiert durch Carb - oxyesterase	11
4.3.1.1.1	Geschichtlicher Rückblick	11
4.3.1.1.2	Reaktionsschema	11
4.3.1.1.3	Vorkommen und Spezifität des Enzyms	12
4.3.1.1.4	Hydrolyseprodukt	13
4.3.1.1.5	Kinetik der Reaktion	13
4.3.1.2	Hydrolyse , katalysiert durch Phos - phatasen	13
4.3.1.3	Bedeutung beider Hydrolysewege für den Menschen	14
4.3.2	Oxidation von Malathion	15
4.3.2.1	Geschichtlicher Rückblick	15
4.3.2.2	Ort der Oxidation	15
4.3.2.3	Vorkommen und Spezifität der beteilig- ten Enzyme	15
4.3.2.4	Reaktionsablauf	16
4.3.2.5	Darstellung der gesteigerten Toxizität des Oxidationsprodukts Malaoxon	16
4.3.2.6	Abbau des Oxidationsprodukts	17
4.3.2.6.1	Ort des Malaoxonabbaus	17
4.3.2.6.2	Abbaumechanismen	17
4.3.2.7	Verhältnis zwischen Oxidation und Ab - bau des Malaoxons	19
4.4	Ausscheidung der Metaboliten	21
4.4.1	Ausscheidungsweg	21
4.4.2	Ausscheidungsgeschwindigkeit	21
5.	Menschliche Vergiftungsfälle mit Mala - thion	22

5.1	Zusammenstellung der in der Literatur gefundenen Berichte über Vergiftungen mit Malathion	22
5.1.1	Tabellarische Darstellung	22
5.1.2	Diskussion der Tabelle	29
5.2	Symptome bei Vergiftung mit Malathion	30
5.2.1	Einteilung der Symptome	30
5.2.2	Häufigkeit von Symptomen	31
5.2.2.1	Eigene Auswertung	31
5.2.2.2	Häufigkeitsangaben aus der Literatur zum Vergleich	33
5.2.3	Bemerkungen zu einzelnen Symptomen	34
5.2.3.1	Ateminsuffizienz	34
5.2.3.2	Paresen - Paralysen	34
5.2.3.3	Schädigungen des ZNS	35
5.2.3.4	Veränderungen am EKG	35
5.2.3.5	Erhöhung des Blutglukosespiegels	36
5.2.3.6	Verminderte CHE - Aktivität	37
5.2.3.6.1	Korrelation zwischen CHE - Aktivität und Schwere der Symptomatik	37
5.2.3.6.2	Vergleich des Aktivitätsverlaufs von Plasma - und Erythrozyten - CHE im Vergiftungsfall	37
5.2.3.6.3	Einfluß der CHE - Hemmung auf die Erythrozytenüberlebenszeit	38
5.2.4	Schädigende Einflüsse von Malathion , die das Bild der Vergiftungssymptome mitbeeinflussen könnten	39
5.3	Obduktionsbefunde bei Vergiftung mit Malathion	40
5.4	Toxizität von Malathion	41

5.4.1	Ergebnisse von menschlichen Expositions- versuchen	41
5.4.2	Angaben über tödliche Malathionmengen	45
5.4.2.1	Beim Menschen	45
5.4.2.2	LD ₅₀ - Werte von Ratten , Mäusen und Insekten	46
5.4.3	Mögliche Ursachen für die variierenden Angaben der Literatur über die letale Dosis beim Menschen	48
5.4.3.1	Faktoren , die die Empfindlichkeit ge - genüber Malathion beeinflussen können	48
5.4.3.2	Faktoren , die die Toxizität von Malathion steigern können	49
6.	Zusammenfassung	52
7.	Literaturverzeichnis	53

1. Einleitung

Das Insektizid Malathion gehört zur Gruppe der organischen Phosphorsäureester. Während für die meisten Vertreter dieser Stoffgruppe eine hohe akute Toxizität kennzeichnend ist, gilt Malathion als relativ ungiftig für den Menschen.

Inzwischen gibt es eine beachtliche Anzahl von Veröffentlichungen, die diese Ansicht in Frage stellen.

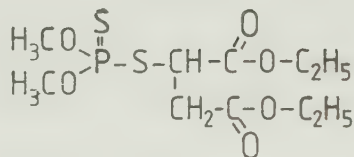
In dieser Arbeit sollen Erkenntnisse über die Substanz Malathion, insbesondere im Hinblick auf Metabolismus, Wirkungsweise und Toxizität beim Säuger bzw. beim Menschen dargestellt werden.

2. Kurze Charakterisierung des Insektizids Malathion

Hersteller:

Malathion ist ein Produkt der Firma: American Cyanamid Co (1950).

Strukturformel:



Chemische Bezeichnung:

O,O-Dimethyl-S-(1,2-dicarbäthoxy-äthyl)-dithiophosphat

Physikalische Eigenschaften:

In reinem Zustand ist Malathion ein schwach gelb gefärbtes, geruchloses Öl. Das technische 95%ige Malathion ist ein braungelbes Öl mit merkaptanähnlichem Geruch.

Es ist in den meisten organischen Lösungsmitteln gut löslich. Die Flüchtigkeit bei Zimmertemperatur ist relativ hoch (1).

Anwendungsbereich:

Malathion hat in Land- und Forstwirtschaft und im Hygienebereich (z.B. Lauskontrolle) eine weite Verbreitung gefunden. 1972 wurden in den Vereinigten Staaten schätzungsweise über 8000 Tonnen Malathion verwendet (2). Besondere Wichtigkeit hat es durch seine Wirksamkeit gegen die malariaübertragende Anopheles- Stechmücke erlangt.

Abbaubarkeit:

Malathion ist wenig stabil und leicht durch Hitze und sogar durch Wasser zersetzlich (1). Seine Empfindlichkeit gegenüber Witterungseinflüssen (3) gestaltet die Rückstandsprobleme gering. Nach 7 Tagen kann gespritztes Erntegut dem Verbraucher zugeführt werden (4).

Handelsübliche Zubereitungsformen:

Emulsion

Spray

Puder

Shampoo

3. Interaktionen von Malathion mit verschiedenen Enzymen

3.1 Reaktion von Malathion mit Acetylcholinesterase

3.1.1 Einteilung der Esterasen

Wto (5) stellt in einer Übersicht verschiedene Esterasen vor, die Carboxylester hydrolysieren. Entsprechend ihrem Verhalten gegenüber organischen Phosphorsäureestern werden sie in drei Gruppen eingeteilt: A-, B- und C-Esterasen (6).

A- Esterasen (auch Arylesterasen genannt (7)) werden durch organische Phosphorsäureester nicht gehemmt, sie hydrolysieren diese jedoch. Sie spielen eine große Rolle bei der Entgiftung von organischen Phosphorsäureestern.

B- Esterasen werden durch organische Phosphorsäureester(Paraoxon) schnell gehemmt; zu ihnen gehören die Aliesterasen und die Cholinesterasen.

C- Esterasen oder Acetyl- Esterasen hydrolysieren organische Phosphorsäureester nicht u. werden von diesen auch nicht gehemmt.

Cholinesterasen unterscheiden sich von anderen B- Esterasen durch ihre Eigenschaft, bevorzugt Cholinester zu hydrolysieren. Es besteht eine Unterteilung in zwei Gruppen: Acetylcholinesterasen und Cholinesterasen. Das natürliche Substrat der Acetylcholinesterase (AChE) ist Acetylcholin; sie spielt eine wichtige Rolle in der Funktion des Nervensystems. Die AChE hat keine absolute Spezifität für Acetylcholin, sie spaltet auch andere Ester . Die genaue physiologische Funktion der Cholinesterase ist noch unbekannt.

3.1.2 Aufbau des aktiven Zentrums der Acetylcholinesterase

Nach Eto (5) entsteht das aktive Zentrum durch Zusammenfallen des Proteinmoleküls in der Art, daß bestimmte Aminosäurenreste an entfernten Stellen der Kette nahe aneinander gebracht werden. Das aktive Zentrum enthält zwei aktive Stellen: die eine fixiert das Substrat und beinhaltet in der Hauptsache die Spezifität (Bindestelle oder anionische Stelle), die andere katalysiert den hydrolytischen Prozeß. (Esterstelle oder katalytische Stelle).(8).

3.1.3 Reaktionsablauf

Malathion zeigt erst nach metabolischer Umwandlung zu Malaoxon eine nennenswerte Hemmwirkung auf die ACHE - Aktivität. Die Hemmung der ACHE ist irreversibel und basiert auf der Phosphorylierung der Esterstelle des aktiven Zentrums. Die Reaktion entspricht grundsätzlich der Acetylierung dieser Stelle im normalen Prozeß der enzymatischen Hydrolyse des eigentlichen Substrats Acetylcholin (9). Das acetylierte Acetylcholin ist instabil und wird sehr schnell hydrolysiert. (Halbwertszeit 0,1 Sek.). Im Gegensatz dazu zeigt das phosphorylierte Enzym eine weitaus größere Stabilität (etwa um den Faktor 10^7) (10).

3.1.4 Erklärung der Affinität anhand der Elektronenstruktur

Aufgrund der Elektronenstruktur der benachbarten Atome erfährt die P-O - Bindung eine Polarisierung. (δ^+)P - O(δ^-). Die positive, elektrophile Gruppe sucht Partner mit Elektronendonatoreigenschaften, die negative, nukleophile Gruppe elektronenanziehende Reaktionspartner. Nukleophile Reaktanten für den elektrophilen Phosphorrest sind vor allem Wasser und die katalytischen Zentren von Esterasen. Diese Erklärung bezieht sich allgemein auf Alkylphosphate. ((11) S.564)

3.2 Interaktionen mit dem Mischfunktionellen-Oxidase-System (mfo - System)

3.2.1 Kurze Darstellung der Wirkungsweise des mfo-Systems

Stevens (12) beschreibt in seinem Artikel den Ablauf des oxidativen Metabolismus. Die Mikrosomenfraktion enthält Enzyme, die sog. mischfunktionellen Oxidasen, die den oxidativen Abbau von Arzneimitteln und anderen körperfremden Stoffen katalysieren. Wichtiger Bestandteil des mfo - Systems ist das Pigment Cytochrom - P450, benannt nach seinem Absorptionsmaximum bei 450nm.

Ablauf des oxidativen Abbaus von Substanzen:

Eine initiale Bindung des Substrats an die oxidierte Form des Cytochrom - P - 450 geht der Oxidation voraus. Danach erfolgt die Oxidation des Substrats über eine Reihe von Schritten, deren erster charakterisiert ist durch die Reduktion des Komplexes Substrat - Cytochrom - P - 450 mit Hilfe eines Elektronentransfers. Als Elektronendonator fungiert NADPH.

Diese Reduktion wird als der geschwindigkeitsbestimmende Schritt angesehen. Der nächste Schritt beinhaltet die Reaktion des reduzierten Substrat - Cytochrom - P450 - Komplexes mit molekularem Sauerstoff. Über die nun folgenden Schritte ist wenig bekannt. Man nimmt an, daß ein zweites Elektron den Komplex Substrat - Cytochrom - P450 - O₂ reduziert, um ein aktives Sauerstoff - Zwischenprodukt zu bilden, das dann in ein Endprodukt und die oxidierte Form des Cytochrom - P450 zerfällt.

Eto((5) S. 161)) faßt diese Vorgänge in einem Schema zusammen :

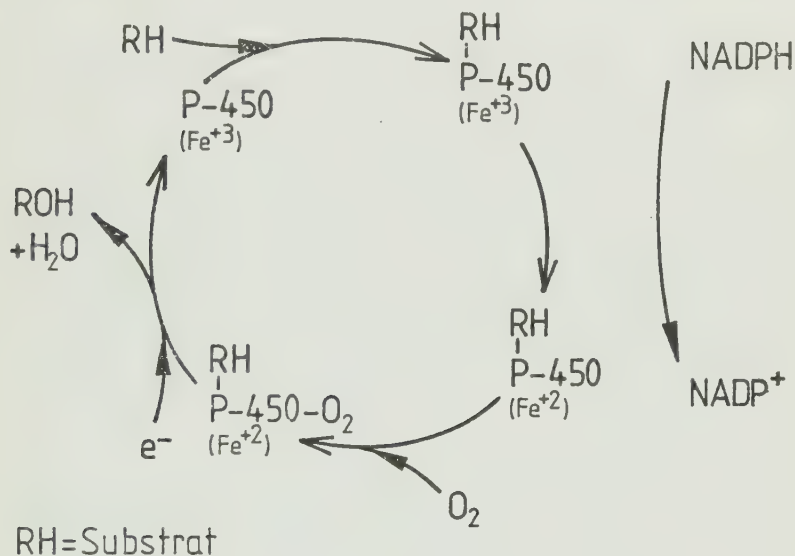


Abb. 1 :Schematische Darstellung des oxidativen Abbaus von Substanzen., abgewandelt nach Eto (5).

3.2.2 Beispiele für die Beeinflussung des mfo - Systems durch Malathion

Bei akuter Exposition sind organische Phosphorsäureester in der Lage, die Aktivität des mikrosomalen Enzymsystems zu hemmen (12). Rosenberg et al. (13) nennen als Beispiel die verlängerte Dauer eines Hexobarbitalschlafs. Von Malathion ist bekannt, daß es den Abbau von Äthylmorphin ebenso wie den Metabolismus von Anilin hemmt; wogegen Malaoxon den Anilinabbau steigert. Weiterhin beeinträchtigt Malathion den Testosteronstoffwechsel (12).

3.2.3 Art der Wechselwirkung

3.2.3.1 Bindung an Cytochrom - P450

In vitro - Untersuchungen an Lebermikrosomen von Ratten und Mäusen haben gezeigt, daß die Hemmung des mikrosomalen Enzymsystems durch organische Phosphorsäureester eine nicht-kompetitive ist (14). Aufgrund der Ergebnisse spektral-photometrischer Untersuchungen glaubt Stevens (14), daß der Hemmeffekt von Malathion und Malaaxon auf das mfo - System in Beziehung steht zu ihrer Fähigkeit, an die reduzierte Form des Cytochrom - P450 zu binden. Der Bindungstyp wurde bisher für Malathion und Malaaxon nicht näher untersucht. Für Parathion und Paraaxon ließ sich eine kovalente Bindung nachweisen (15).

3.2.3.2 Verminderung des Gesamt-Hämgehalts

Malathion vermindert signifikant die Menge an nachweisbarem Cytochrom - P450. Andererseits erhöht sich aber der Gehalt an Cytochrom -P420 nicht, so daß die Hemmwirkung von Malathion auf die Aktivität des mfo-Systems wahrscheinlich nicht durch die irreversible Umwandlung von Cytochrom - P450 zu Cytochrom - P420 bedingt ist. Inkubation von Malathion mit Mikrosomen führt zu einem Verlust am Gesamt-Hämgehalt, nachgewiesen als Pyridinhämochrom. (14). (Cytochrome besitzen die prosthetische Gruppe desHämoglobinemoleküls (16). Stevens (14) vermutet, daß diesem Verlust eine Hämdestruktion zugrunde liegt.

3.2.4 Ausmaß der Hemmwirkung

Murakami (17) untersuchte ebenfalls den Einfluß von Malathion auf das biologische Oxidationssystem. In vitro - Versuche an Leber- Milz- und Nierenrindenschnitten von Meerschweinchen zeigten eine Hemmung des biologischen Oxidationssystems:

in der Leber um 20% , in der Milz um 70% und in der Nierenrinde um 60%. Malathion wurde in einer Konzentration von $1,2 : 10^{-3}$ Mol/Liter verwendet.

4. Metabolismus von Malathion beim Säuger

4.1 Allgemeine Bemerkung

Bisher sind in der Literatur relativ wenige Veröffentlichungen erschienen, die sich mit dem Thema "Malathionmetabolismus beim Menschen" befassen. Die meisten Untersuchungen über die Abbauege von Malathion im Organismus wurden an Tieren, insbesondere an Ratten und Mäusen durchgeführt. Daß die Ergebnisse dieser Tierversuche eine gewisse Relevanz für die Verhältnisse beim Menschen haben, konnten Matsumara und Ward (18) zeigen: ein Vergleich zwischen der Kapazität menschlicher Leber und Rattenleber, Malathion abzubauen, machte deutlich, daß das allgemeine Abbaumuster dieser beiden verschiedenen Spezies sehr ähnlich war.

4.2 Aufnahmewege für Malathion

Malathion wird als lipophile Substanz leicht über Haut und Schleimhäute, Lungen und Magen- Darm- Trakt resorbiert.

4.3. Übersichtsschema

Beim Malathionmetabolismus laufen verschiedene Reaktionen ab. Eine Übersicht gibt die Abb. 2 . In den nachfolgenden Abschnitten werden die Reaktionsschritte im einzelnen besprochen.

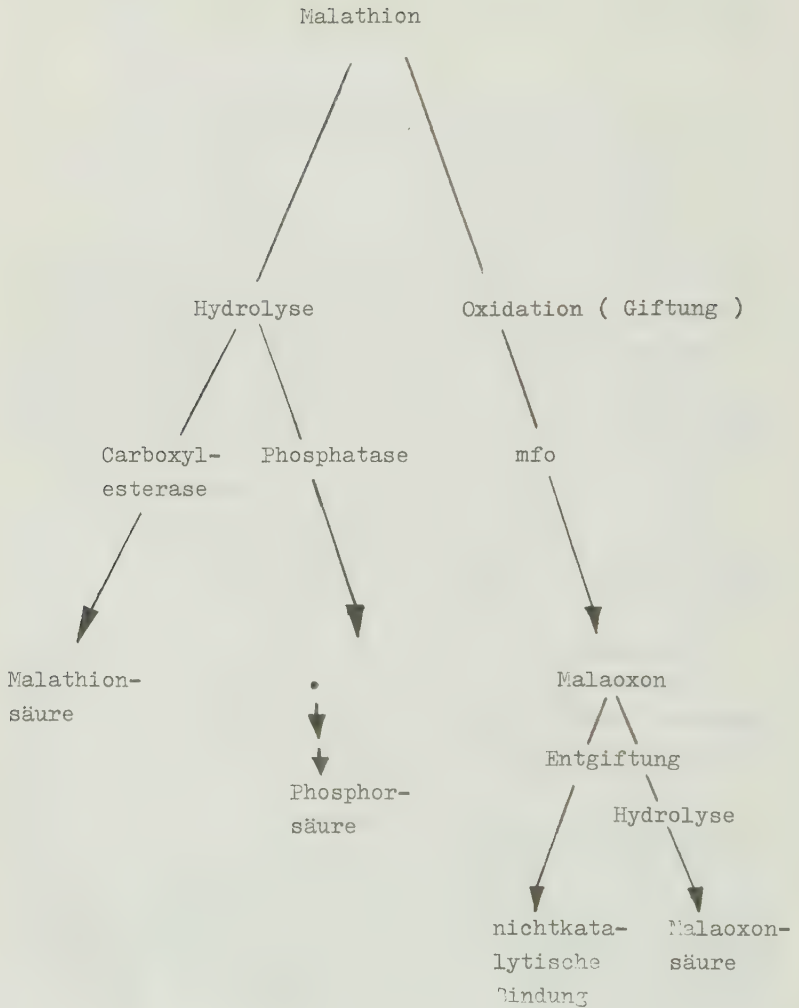


Abb 2 : Stoffwechsel von Malathion beim Säuger

4.3.1 Hydrolytische Spaltung von Malathion

Sakai und Matsumara (23) inkubierten Malathion mit menschlichen Gehirnesterasen . Sie teilen die Hydrolyseprodukte des Malathion in zwei Gruppen ein :

Carboxyesterase - Produkte und

Phosphatase - Produkte.

4.3.1.1 Hydrolyse, katalysiert durch Carboxyesterase

4.3.1.1.1 Geschichtlicher Rückblick

1956 forderte March (19) , daß ein möglicher Metabolisierungsweg des Malathion in der Hydrolyse von einem oder von beiden Äthylestern des Succinat-Anteils besteht. Christmann und Lewis (20) und Mc Ginty und Lewis (21) hatten bereits 1921 bzw. 1926 gezeigt, daß Diäthylsuccinat durch Leberaufbereitungen hydrolysiert wird und zwar durch Freisetzung nur einer der beiden Äthylgruppen. 1958 gelang Cook (22) der Nachweis , daß die Hydrolyse von Malathion, inkubiert mit Leberhomogenat , in vitro zu Monoacidderivaten führt, die durch die Entfernung einer Äthylgruppe entstehen. Er nannte das katalysierende Enzym " Malathionase ". Malathionase wird später allgemein Carboxyesterase genannt.

4.3.1.1.2 Reaktionsschema

Die Abb. 3 zeigt den Reaktionsablauf der Hydrolyse der Succinatseitenkette des Malathion. Als Produkt entsteht eine der beiden Malathionsäuren.

Von den optischen Isomeren des Malathion bindet das d-Isomer besser an das Enzym als das l-Isomer. Die α -Carboxyesterbindung wird bevorzugt hydrolysiert (26). Die zweite Carbäthoxygruppe wird in vitro durch die Carboxyesterase der Rattenleber nicht hydrolysiert (22). In vivo wurde jedoch Malathiondicarbonsäure als Metabolit gefunden. Es konnte unter dem Einfluß eines unbekannten Faktors produziert werden (27). Im empfindlichen Insekt ist die Aktivität der Carboxyesterase gering (24).

4.3.1.1.4 Hydrolyseprodukt

Das Produkt der Hydrolyse, katalysiert durch Carboxyesterase, ist die Malathionsäure, eine Substanz mit sehr geringer Hemmwirkung auf die Cholinesterase-Aktivität, wie Cook (22) zeigen konnte. Eto (5) erklärt den Verlust des Hemmeffekts folgendermaßen: Die anionische Ladung an der Carboxylgruppe wird nahe an den Phosphor gebracht, so daß die Elektrophilie des Phosphors durch den Feldeffekt reduziert wird. Durch die entstandene polare Seitenkette wird Malathionsäure mehr wasserlöslich als das Ausgangsprodukt. Die Hydrolyse des Malathion wird auch Entgiftungsreaktion genannt (11).

4.3.1.1.5 Kinetik der Reaktion

Über die Reaktionskinetik finden sich kaum Angaben in der Literatur. O'Brien (28) betont, daß die Hydrolyse des Malathion nicht nach einer Kinetik 1.Ordnung verläuft.

4.3.1.2 Hydrolyse, katalysiert durch Phosphatasen

Mit der hydrolytischen Spaltung von Malathion durch Phosphatasen haben sich vor allem Krüger und O'Brien (29), March et al. (19), Matsumara und Brown (30), Matsumara und Voss (31) befaßt. In den meisten Fällen wurden die Untersuchungen

mit Hilfe von P^{32} -markiertem Substrat durchgeführt. Die Abb.4 zeigt die Angriffsstellen für die Phosphatasen am Malathionmolekül.

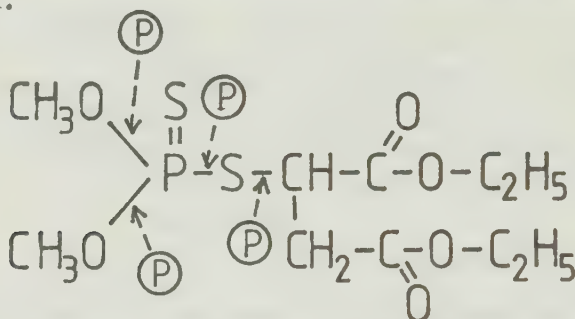


Abb. 4 : Angriffsstellen der Phosphatasen (P) am Malathionmolekül, abgewandelt nach Matsumara (18) und Krüger und O'Brien (29).

Die Enzyme, die Malathion an der Methoxyphosphat-Bindung hydrolysieren, weisen die charakteristischen Merkmale der A-Typ - Esterasen auf (23).

Phosphorsäure und Methanol bilden die wesentlichen Endprodukte dieses hydrolytischen Abbaus.

4.3.1.3 Bedeutung beider Hydrolysewege für den Menschen

Beim Menschen spielt die Aktivität der Phosphatasen bezüglich der Malathionhydrolyse eine untergeordnete Rolle; die Bedeutung der Carboxylesterase überwiegt bei weitem. Matsumara (18) stellte den mengenmäßigen Anteil der Hydrolyseprodukte zusammen (ermittelt durch Inkubation von markiertem Malathion mit menschlichem Leberhomogenat):

Verbleibendes Malathion	ca. 2%
Gesamtanteil der Metaboliten	ca. 98%
Carboxyesterase-Produkte	ca. 89%

Desmethyl-Malathion	ca. 5%
Diäthylmalat (Lösung der S-C-Bindung)	0.1-0.5%
Diäthylmercaptosuccinat (Lösung der P-S-Bindung)	0.1- 1%

4.3.2 Oxidation von Malathion

4.3.2.1 Geschichtlicher Rückblick

1956 wiesen March et al. (19) in ihren Versuchen nach , daß beim Malathionmetabolismus bei der Maus in vivo eine beachtliche Zahl chromatographisch unterscheidbarer Metaboliten anfiel. Ihre chromatographische Technik war jedoch nicht geeignet , Malaoxon als Metabolit des Malathionabbaus nachzuweisen. Dies gelang 1957 O'Brien (28) ; er zeigte mit Hilfe von UV-Spektren, Infrarot-Spektren und vor allem anhand der viel ausgeprägteren Hemmwirkung des Malaoxons , daß dieses Produkt beim Abbau von Malathion entstand. Als Versuchstiere verwendete er Mäuse.

4.3.2.2 Ort der Oxidation

Die Oxidation des Malathion findet beim Säuger hauptsächlich in der Leber statt , in weit geringerem Umfang auch im Herzmuskel und im Hodengewebe(28) .Auf zellulärer Ebene ist das Malathion-Oxidationssystem in den Mikrosomen lokalisiert (5).

4.3.2.3 Vorkommen und Spezifität der beteiligten Enzyme

Die katalysierenden Enzyme sind mischfunktionelle Oxidasen der Mikrosomenfraktion.Diese Enzyme finden sich in großem Umfang in der Leber und im Fettgewebe von Wirbeltieren (5). Die mischfunktionellen Oxidasen zeigen geringe Substratspezifität , sie erfordern lediglich eine ausgeprägte Lipophilie des Substrats (5).

4.3.2.4 Reaktionsablauf

Die Abb. 5 gibt das Reaktionsschema der Malathionoxidation wieder.

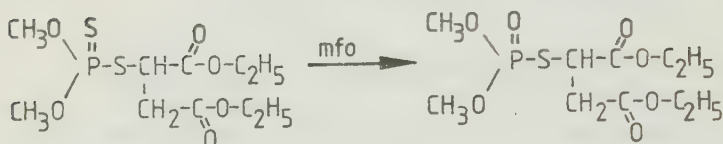


Abb. 5 : Reaktionsschema der Oxidation von Malathion

Es handelt sich bei dieser Reaktion um eine oxidative Schwefelabspaltung. Die Reaktion benötigt molekularen Sauerstoff, NADPH oder das weniger effektive NADH. und Mg^{++} -Ionen. Ein Atom des molekularen Sauerstoffs wird an das Substrat gebunden, das andere wird zu Wasser reduziert. Der eliminierte Schwefel wird in vitro an die Mikrosomen adsorbiert und in vivo mit dem Urin ausgeschieden (112) (113).

4.3.2.5 Darstellung der gesteigerten Toxizität von Malaoxon

In reinem Zustand zeigt Malathion eine schwache Hemmwirkung gegenüber der Cholinesterase., wogegen seine oxidierte Form Malaoxon ein hochpotenter Cholinesterasehemmer ist. Nach March (19) ist die Hemmwirkung auf die Serumcholinesterase bei Malaoxon 700 mal, nach O'Brien (28) sogar 20 000 mal größer als bei Malathion. Eto (5) erklärt die unterschiedliche Affinität der Grundsubstanz und der oxidierten Form durch die differierende Elektronenanordnung beider Verbindungen. Die geringe elektronenanziehende Fähigkeit des Schwefelatoms der Thiophosphorylgruppe ist verantwortlich

für die geringe Aktivität des Malathion . Zusätzlich müssen seiner Ansicht nach noch andere Faktoren, einschließlich des Fehlens der Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Schwefelatom und dem aktiven Zentrum der Cholinesterase , in Rechnung gezogen werden . Die $P=O$ - Bindung ist infolge der Elektronenstruktur ihrer Partner polarisiert (elektrophil) und reagiert mit dem nukleophilen aktiven Zentrum der Cholinesterase. Die Oxidation von Malathion wird auch als Giftungsreaktion bezeichnet , d.h. das toxische Produkt entsteht erst nach metabolischer Umwandlung der Grundsubstanz im Organismus (11).

4.3.2.6 Abbau des Oxidationsprodukts

4.3.2.6.1 Ort des Malaoxonabbaus

Der Malaoxonabbau vollzieht sich beim Säuger in erster Linie in der Leber. Aber auch Lungen , Nieren und Plasma sind in beachtlichem Ausmaß zur Malaoxonentgiftung befähigt(28), (32). Auf zellulärer Ebene weist nach Cohen (32) die Mikrosomenfraktion die höchste Aktivität im Malaoxonabbau auf ; im Gegensatz dazu stellte O'Brien (28) fest, daß Mikrosomen und gewaschene Mitochondrien keinerlei Aktivität bezüglich des Malaoxonabbaus zeigten.

4.3.2.6.2 Abbaumechanismen

Nach Cohen und Murphy (32) , (33) , sind an der Malaoxonentgiftung zwei Mechanismen beteiligt :

ein hydrolytischer Abbau (katalytisch) und
ein nicht-katalytischer Bindungsmechanismus.

Die Autoren verglichen in ihrer in vitro - Untersuchung die Hydrolyse von Malaoxon durch die Leber mit der Gesamtinaktivierung von Malaoxon durch die Leber . Die Gesamtmenge an inaktiviertem Malaoxon wurde mit der Anti-CHE-Methode erfaßt , der Anteil an hydrolysiertem Malaoxon

mit Hilfe des freigesetzten CO_2 . Die mit der Anti - CHE - Methode erfaßte Gesamtmenge an inaktiviertem Malaoxon war etwa doppelt so hoch wie der durch Hydrolyse entgiftete Anteil an Malaoxon. In der Abb. 6 wird das Ergebnis beider Nachweismethoden miteinander verglichen.

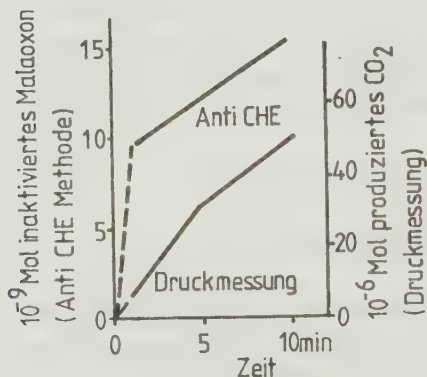


Abb. 6 : Vergleich der Versuchsmethoden zur Bestimmung der Malaoxonentgiftung durch Mausleber-Homogenat, nach Cohen und Murphy (32).

Die Ergebnisse zeigen einen fast linearen Anstieg der produzierten CO_2 - Menge in der Zeit zwischen 0 und 10 Minuten. Das Resultat der Anti-CHE-Methode zeigt, daß mehr als 50% des gesamten, innerhalb von 10 Minuten inaktivierten Malaoxons, bereits in der ersten Minute anfallen. Diese rasche, außerdem temperaturunabhängige Inaktivierung von Malaoxon spricht nach Ansicht der Autoren für einen nicht-katalytischen Bindungsmechanismus. Als nicht-kritische Bindungsstellen für die Malaoxonentgiftung dienen wahrscheinlich Carboxyesterasen. Mit dieser Ansicht stimmen auch Polak et al. (34) und Triolo et al. (35) überein.

Der hydrolytische Abbau von Malaoxon wird durch Carboxy-
esterasen katalysiert und liefert unter Abspaltung von Was-
ser die entsprechenden Monocarbonsäuren (7), (36), (37),
die keine Hemmwirkung auf die ACHE haben (22) , (27) .

Malaoxon wird relativ rasch hydrolysiert; die Hydrolyse des
Malaoxon läuft jedoch im menschlichen Serum langsamer ab als
beispielsweise die des Paraoxons, sie verläuft auch lang-
samer als die Malaoxonhydrolyse im Rattenserum (39).
Das Hydrolysesystem der Leber ist gegen Malathion aktiver
als gegen Malaoxon (28) .

Hemmung von einem oder von beiden Malaoxon-Entgiftungsmecha-
nismen führt zu einer Potenzierung der akuten Toxizität so-
wohl von Malaoxon als auch von Malathion (32) , (38) ,
(34).

4.3.2.7 Verhältnis zwischen Oxidation und Abbau des Malaoxon

Beim Malathionmetabolismus laufen Abbau und Aktivierung
parallel nebeneinander ab.

Der zeitliche Verlauf der Malaoxon - Konzentration ergibt
sich aus der kombinierten Wirkung von Parallel - und Folge-
reaktionen. Das Reaktionsschema ist in der Abb. 7 gezeigt.

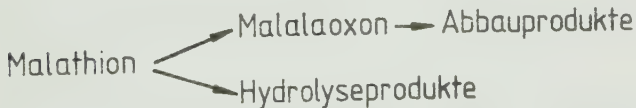


Abb. 7 : Reaktionsschema für den parallelen Ablauf von
Aktivierung und Abbau beim Malathionmetabolismus.

Malathion wird in einer Parallelreaktion entweder oxidiert oder hydrolysiert. An die Bildung des Malaoxon schließt sich als Folgereaktion dessen Abbau an. Der zeitliche Verlauf der Malaoxonkonzentration ist durch die Kombination dieser Reaktionen bestimmt.

O'Brien (28) inkubierte Malathion oder Malaoxon mit Leber (Maus). Er maß den zeitlichen Verlauf der Cholinesterase-Hemmung. Sie ist in Abb. 8 aufgetragen.

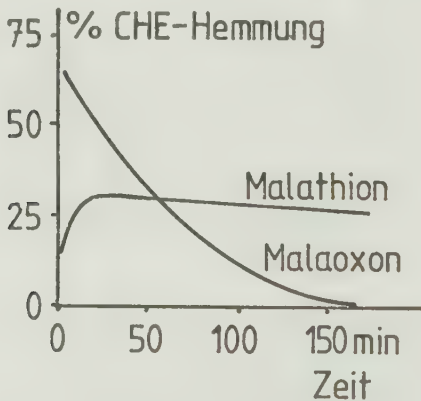


Abb. 8 : Zeitlicher Verlauf der Cholinesterase-Hemmung von Malathion und Malaoxon, nach O'Brien (28).

Der Grad der Cholinesterasehemmung ist ein Maß für die Malaoxonkonzentration. Die Kurve von Malathion zeigt einen initialen Anstieg des Hemmeffekts auf die Cholinesterase. Nach ca. 15 Minuten erreicht sie ein sehr flaches Maximum bzw. ist konstant ; d.h. nach dieser Zeit ist die Bildungsgeschwindigkeit und die Abbaugeschwindigkeit für Malaoxon gleich. Die leichte Abnahme ist dadurch bedingt , daß im Laufe der Zeit die Malathionmenge abnimmt und damit auch weniger Malathion zu Malaoxon oxidiert wird. Die Kurve für

Malaoxon spiegelt nur dessen Abbau wieder, die Malaoxonkonzentration nimmt mit der Zeit gleichmäßig ab.

Wie bereits erwähnt, stellt die Leber das wichtigste Organ für die Malathion-Aktivierung dar. Beim Säuger haben zusätzlich zur Leber auch andere Organe eine beachtliche Abbaukapazität für Malaoxon. Es ist deshalb zu erwarten, daß in vivo der Malaoxonabbau ausgedehnter ist als bei der in Abb. 8 dargestellten Untersuchung an der Leber (28).

4.4 Ausscheidung der Metaboliten von Malathion

4.4.1 Ausscheidungsweg

Untersuchungen an Ratten zeigten, daß nach oraler Belastung mit C^{14} -Malathion innerhalb von 24 Stunden etwa 2% der Dosis als $C^{14}O_2$ über die Lungen abgeatmet werden. Den Hauptausscheidungsweg für die Abbauprodukte des Malathion stellten jedoch die Nieren dar (40).

4.4.2 Ausscheidungsgeschwindigkeit

Nach einer Behandlung mit 0,85 mg Malathion / kg Körpergew. wurden 23% der verabreichten Dosis innerhalb von 16,5 Stunden im Urin gefunden, wobei 97% dieses Anteils bereits nach 7,5 Stunden mit dem Urin ausgeschieden waren. Die Angaben beziehen sich auf Untersuchungen am Menschen (41). Unverändertes Malathion wird nicht mit dem Urin ausgeschieden (40).

Malathion wird beim Säuger nicht in signifikanten Mengen vom Körper gespeichert (42).

5. Menschliche Vergiftungsfälle mit Malathion

5.1 Zusammenstellung der in der Literatur gefundenen Berichte über Vergiftungen mit Malathion

Malathion gilt als relativ untoxisch für den Menschen. Goldin (43) schreibt 1964 in seinem Artikel, daß sehr wenige Fälle einer Vergiftung mit dieser Substanz bekannt geworden sind. Inzwischen sieht es anders aus. Die Literatur berichtet über eine beachtliche Anzahl von Vergiftungsfällen mit zum Teil tödlichem Ausgang .

Die Vergiftungsfälle lassen sich in drei große Gruppen einteilen :

häusliche Unfälle, bei denen vor allem Kinder betroffen sind,

Arbeitsunfälle, bei mehr oder minder vorschriftsmäßiger Anwendung des Insektizids,

Suizide.

5.1.1 Tabellarische Darstellung

Eine Übersicht über die in der Literatur gefundenen Vergiftungsfälle mit Malathion gibt die Tabelle 1 .

Quellenangabe	Anzahl der Fälle	Alter	Hergang	Menge	Zubereitung	Exposition	Klinik-aufenthalt	Ausgang
Gitelson et al. 1966 (57)	1	17	Unfall H	30 ml	Malathion: Xylen 1:1	oral	ja	Restitutio
Petty 1956(58)	1	44	Unfall H	?	50 %iges Malathion- spray	cutan inhalativ	ja	Defekt- heilung
Baker et al. 1978 (59)	2300	?	Unfall A	?	wässrige Lösung	cutan inhalativ	?	mind. 5 Tote
Namba et al. 1970 (50)	1	63	?	60 - 90 ml	30% Malathion 42,4% Xylen in Milch	oral	ja	Tod
Ekin 1971 (60)	1	3	Unfall H	?	?	oral	ja	Restitutio
Rezier et al. 1975 (61)	1	83	Unfall H	?	Spray	cutan	ja	Restitutio
Sellassie et al. 1971 (62)	6	?? - 30	Unfall A	?	Puder	cutan inhalativ	ja	Restitutio
	2	?	Unfall A	?	Puder	cutan inhalativ		Tod

H : Häuslicher Unfall , A : Arbeitsunfall

Tab. 1: Zusammenstellung von Vergiftungsfällen mit Malathion aus der Literatur

Tab. 1:
Fortsetzung

Quellenangabe	Anzahl der Fälle	Alter	Hergang	Menge	Zubereitung	Exposition	Klinik- aufent- halt	Ausgang
Mathewson et al. 1970 (69)	1	16	?	50ml	57%ige Lösung	?	?	Restitutio
	1	31	?	56ml	57%ige Lösung	?	?	Restitutio
Crowley et al. 1966 (70)	1	45	?	50- 90ml	50%ige Lösung	oral	?	Restitutio
Windsor 1968 (71)	1	36	?	60- 85ml	55%ige Lösung	oral	?	Restitutio
Chhabra et al. 1970 (72)	35	?	?	?	?	?	?	5 Todesfälle
Madia 1977 (73)	50	0-20: 21 21-40: 23 41: 3	?	?	?	?	ja	2 Todesfälle

H : Häuslicher Unfall

A : Arbeitsunfall

Tab. 1:
Fortsetzung

Quellenangabe	Anzahl der	Alter	Herzgang	Menge	Zubereitung	Exposition	Klinik- aufent- halt	Ausgang
Golz 1957 (48)	1	16	Unfall H	?	Puder	cutan inhalativ oral	ja	Restitutio
Golz 1957	1	?	Unfall H	klein	50%ige Lösung	oral	ja	Restitutio
Walters 1957 (51)	1	35	Unfall H	470ml	3%ige Lösung	oral	?	Restitutio
Goldmann et al. 1958 (52)	1	3	Unfall H	?	50%iges Spray	cutan	?	Restitutio
Pythill 1958 (56)	1	2	Unfall H	klein	50%ige Lösung	oral	ja	Restitutio
Realy 1959 (53)	1	1	Unfall H	?	50%iges Spray	cutan/ oral	ja	Restitutio
Paul 1960 (54)	1	7/5	Unfall H	30- 60ml	50%ige Lösung	oral	ja	tot
Wenzl et al. 1962 (55)	1	5	Unfall H	?	0,5%iges Spray	cutan/ oral	ja	Restitutio

H : Häuslicher Unfall
A : Arbeitsunfall

Tab. 1:
Fortsetzung

Quellenangabe	Anzahl der Fälle	Alter	Hergang	Menge	Zubereitung	Exposition	Klinik- aufent- halt	Ausgang
Sare 1972 (65)	1	25	Unfall A	?	Dampf	Inhalativ	?	Restitutio
Shihab et al. 1976(64)	3	?	Unfall A	?	?	cutan Inhalativ	ja	Restitutio
30	30	11-66	Unfall A	?	?	cutan inhalativ	ja	Restitutio
			Unfall A	?	?	cutan inhalativ	ja	Restitutio
1	1	16	Unfall A	?	?	?	?	?
Harris et al. 1969 (65)	1	45	?	?	?	oral	ja	Tod
Ramu et al. 1973 (66)	1	8	Unfall H	?	50% Mala- thion in Xylen	cutan	ja	Restitutio
8	8	3-14	?	?	?	?	ja	1 Toter
			Unfall H	?	?	cutan	?	Restitutio
Parker et al. 1955(67)	1	10	Unfall H	?	?	?	?	Restitutio
McLaughlin et al. 1956 (68)	1	9	Unfall H	?	2%iger Puder	cutan	ja	Restitutio

H : Häuslicher Unfall
A : Arbeitsunfall

Tab. 1:
Fortsetzung

Quellenangabe	Anzahl der Fälle	Alter	Hergang	Menge	Zubereitung	Exposition	Klimik- aufent- halt	Ausgang
Parago 1967 (44)	1	41	Suizid	150ml	Lösung	oral	-	Tod
	1	51	"	100ml	"	"	ja	Tod
	1	63	"	200ml	"	"	+	Tod
	1	42	"	70ml	"	"	ja	Tod
Richards 1964 (45)	1	46	"	50ml	50%ige Lösung	oral	ja	Restitutio
König 1965 (46)	1	37	"	150ml	Lösung aus 35%al. 56%Xylol u.a.	oral	ja	Tod
Prost et al. 1964 (47)	3	?	"	50ml	45%ige Lösung	oral	?	Tod
		?	"	50ml	"	"	?	Tod
		?	"	30ml	"	"	?	Tod
Goldin et al. 1964 (74)	1	42	Suizid	120ml	50%ige Lösung	oral	ja	Tod
Nalin 1972 (49)	264	?	Suizid	?	meist 57%ige emulsion	?	?	54 Todesfälle
Naka 1971 (77)	480	?	Suizid Homicid	?	?	?	?	4.4 Todesfälle

Weitere Autoren, die ebenfalls Vergiftungen mit Malathion beschreiben, bei denen jedoch keine näheren Angaben über den jeweiligen Fall verfügbar waren :

Bychkovskii 1972 (75) ,

Glaser 1968 (76) ,

Varnai 1971 (77),

Richardson 1963 (78) ,

Desbuquois 1963 (79).

5.1.2 Diskussion der Tabelle

Eine Berechnung der Letalität erscheint nicht sinnvoll, da die einzelnen Vergiftungsfälle nicht vergleichbar sind; sie variieren in der Art der Giftaufnahme, im Alter der betroffenen Personen, in der Zubereitungsform des Gifts usw..

Folgendes läßt sich aus der Tabelle erkennen :

Suizide mit Malathion enden sehr häufig tödlich.

Es fällt die große Zahl an jugendlichen Patienten auf.

Bereits der Umgang mit dem Giftstoff ohne entsprechende Vorsichtsmaßnahmen kann schwere Vergiftungssymptome und Tod zur Folge haben.

Die meisten Vergiftungsfälle ereigneten sich in Entwicklungsländern. Malathion wird hier in großen Mengen zur Bekämpfung der malariaübertragenden Stechmücken eingesetzt, zum anderen werden häufig Arbeiter mit geringer Kenntnis im Bezug auf Sicherheitsvorschriften im Umgang mit dem Giftstoff zu den Spray-Aktionen herangezogen. Die Vergiftungsfälle, über die Shihab und Baker (64) berichten, ereigneten sich z.B. während eines Malaria-Bekämpfungs-Programms in Indien. In Pakistan, so schreibt Baker (59) waren 1976 während einer solchen Aktion 7500 Arbeiter betroffen, davon allein im Juli 2800 .

Malathion wird häufig auch zu Suizidversuchen verwendet.

Ein extremes Beispiel ist die " Suizidepidemie " in Guyana. Nalin (49) berichtet von 264 Suizidversuchen mit Malathion , von denen sich 248 in dem Zeitraum von Dezember 62 - Mai 65 ereigneten und 16 in der Zeit von Juni - August 65. Bei 68% aller fatalen Suizidversuche, die in dieser Zeit in das Georgetown- und New Amsterdam-Hospital in Guyana eingeliefert wurden, war Malathion verwendet worden.

Die 480 Vergiftungen , über die Namba (50) berichtet , ereigneten sich in Japan in einem Zeitraum von 7 Jahren (1957 - 1961 und 1965 - 1966) .

5.2 Symptome bei Vergiftung mit Malathion

5.2.1 Einteilung der Symptome

Die Symptome bei Vergiftung mit Alkylphosphaten sind im wesentlichen Ausdruck eines Überangebots an Acetylcholin , verursacht durch die Hemmung der CHE durch das Gift.

Die Symptome lassen sich nach Forth (11) folgendermaßen einteilen :

muskarinartige Wirkungen (an parasymphathischen Nervenendigungen)

Tränen-und Speichelfluß

erhöhte Bronchialsekretion (Lungenödem)

Bronchospasmus (Dyspnoe)

erhöhte Magen-und Darmdrüsensekretion	} Koliken Durchfälle Erbrechen
erhöhte Peristaltik und Spasmen	

Miosis , Akkomodationsstarre

Bradykardie

Gefäßtonusminderung	} Blutdrucksenkung
Schweißdrüsenstimulierung	

nikotinartige Wirkung (an vegetativen Ganglien und an der motorischen Endplatte :

Muskelsteife (bes. Nacken und Gesicht)

Tremor, Muskelzuckungen, tonisch-klonische Krämpfe

Sprachstörungen

Paraesthesien

Bewußtseinsstörungen, psychische Veränderungen, Verwirrtheit

Atemlähmung (zentral und / oder peripher).

5.2.2 Häufigkeit von Symptomen

5.2.2.1 Eigene Auswertung

Eine Darstellung der Häufigkeit von Symptomen bei Vergiftung mit Malathion wird in der Tabelle 2 gezeigt. Den Prozentzahlen liegt die Auswertung von 18 Fallbeschreibungen aus der Literatur zugrunde. ((43), (44), (45), (50), (51), (52), (53), (54), (55), (56), (57), (58), (60), (61), (62), (65), (66)).

Die Problematik einer solchen Aufstellung besteht darin, daß nicht feststellbar ist, ob nicht erwähnte Symptome entweder nicht geprüft wurden oder nicht vorhanden waren.

Symptome durch muskarinartige Wirkung

Miosis	72 %
Tränen- und Speichelfluß	50 %
Bronchospasmus	50 %
Erhöhte Bronchialsekretion	39 %
Erbrechen, Übelkeit	28 %
Vermehrtes Schwitzen	28 %
Inkontinenz	28 %
Blutdruckabfall	22 %
Koliken, Durchfälle	17 %
Bradykardie	1 Fall

Symptome durch nikotinartige Wirkung

Bewußtseinsstörungen	83%
Muskelschwäche	56%
Verminderte Sehnenreflexe	50%
Tachykardie	50%
Zyanose	50%
Tonisch-klonische Krämpfe	33%
Muskelsteife	28%
Paralysen bzw. Paresen	17%
Muskelzuckungen	17%
Blutdruckanstieg	17%
Tremor	1 Fall
Aspiration	1 Fall
Plasma- oder Serum-CHE $\leq 20\%$	50%
Erhöhte Blutglukosewerte	17%

Tab. 2 : Häufigkeit von Symptomen bei Vergiftung mit
Malathion

5.2.2.2 Häufigkeitsangaben aus der Literatur zum Vergleich

Namba (50) und Wadia (73) stellten die Vergiftungssymptome von 26 bzw. 50 Patienten zusammen.

Ihre Ergebnisse lauten :

	Namba (50)	Wadia (73)	Eigene Auswertung
Bewußtseinsstörung	96%	74%	83%
Krämpfe	27%	4%	33%
Miosis	92%	78%	72%
Muskelzuckungen	23%	26%	17%
Paralyse	23%	30%	17%
Vermind. Sehnenreflexe	50%		50%
Bradykardie		10%	6%
Serum/Plasma-CHE < 20%	23%		50%

Die Ergebnisse stimmen im Rahmen der erreichbaren Genauigkeit überein.

Forth (11) schreibt, daß bei Alkylphosphatvergiftungen die muskarinartigen Symptome überwiegen, diese seien aber seltener die Ursache des Todes. Die Aufstellung der Symptome bei Malathionvergiftung bestätigt dies nicht ; die nikotinartigen Symptome sind mindestens genauso häufig wie die muskarinartigen.

Der zeitliche Beginn der Symptome liegt zwischen 5 Minuten (56) und 3 Stunden (51).

5.2.3 Bemerkungen zu einzelnen Symptomen

5.2.3.1 Ateminsuffizienz

Während Walters (51) die Ursache der Ateminsuffizienz vor allem in der Paralyse der Diaphragma- und Thoraxmuskulatur sieht, vermutet Richards (45) zusätzlich eine Vergiftung des Atemzentrums. Hinzu kommt weiterhin die Luftwegsobstruktion durch Hypersekretion der Bronchialdrüsen und Bronchospasmus.

5.2.3.2 Paresen - Paralysen

Die Vergiftung mit Malathion führt zu einer persistierenden Depolarisation der Skelettmuskulatur, die sich in einem initialen Tremor zeigt, der gefolgt ist von einer neuromuskulären Blockade und Paralyse (63).

Wadia et al. (73) stellten bei 50 Vergiftungen mit Malathion in 15 Fällen paralytische Zeichen fest. Die paralytischen Symptome bestanden im Durchschnitt 84 Stunden. Sie fanden, daß mit steigender Dosis Malathion die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Paralyse ebenfalls anstieg. Paralytische Symptome traten häufiger auf, wenn der Patient anfangs schwere muskarinartige Zeichen aufwies.

Healy (53) beschreibt einen Fall chronischer Malathionvergiftung mit Paralyse nach dem Muster einer aufsteigenden Demyelinisation. Nach seiner Meinung läßt sich die Paralyse nicht allein durch die Hemmung der AChE erklären: Bei dem von ihm untersuchten Fall war die Blutcholinesterase nach 9 Tagen normal, während die Lähmungen länger als 4 Wochen bestanden.

5.2.3.3 Schädigungen des ZNS

Nach Sare (63) haben die Symptome von seiten des ZNS folgende Pathogenese : eine initiale Stimulation führt zu Anfällen zentralen Ursprungs, dann folgt ein allmählicher Übergang zu einer Depression jeglicher Aktivität, die im Koma endet.

Vor allem bei Kindern ist eine vorübergehende Enzephalopathie mit Anfällen ein dominierendes Symptom bei Vergiftung mit Malathion. (67), (55), (68). Bei ihnen finden sich auch gehäuft meningeale Zeichen (Nackensteife, pos. Kernigsches Zeichen, pos. Brudzinski-Zeichen, Opisthotonus) (68), (67), (57). Außerdem zeigen Kinder oft einen positiven Babinski-Reflex (68), (48), (55), (80), während dies bei Erwachsenen so gut wie nie beobachtet wird.

5.2.3.4 Veränderungen am Ekg

Chhabra (72) hat von 35 Malathion- Vergiftungsfällen die EKG- Aufzeichnungen ausgewertet.

37 % der Patienten wiesen EKG - Veränderungen auf.

Pathologische ST- Strecken- und T- Wellenregistrierung fanden sich bei 37 % der Patienten. Bei 20 % trat keine Rückbildung ein, bei den übrigen Patienten verschwanden die Veränderungen innerhalb einer Woche.

In 9 Fällen wurde eine Rechtsabweichung der Herzachse beobachtet, wahrscheinlich bedingt durch ein Lungenödem. In 4 Fällen blieb die Abweichung nach der Genesung bestehen.

Bei 9 Patienten traten Rhythmusstörungen auf, und zwar zeigten 7 Patienten ventrikuläre Extrasystolen, ein Patient Sinusbradykardie und ein Patient Kammerflimmern. Drei Patienten mit persistierenden Rhythmusstörungen verstarben.

Limaye (82) macht für derartige Todesfälle eine toxische Myokarditis verantwortlich.

Die Ursache der ST-Strecken und T-Wellenabweichung sucht Kölle (81) in einer Störung des Ionentransports an der Membran. Die bleibenden Veränderungen lassen sich damit aber nicht erklären.

Goldin et al. (74) sehen die ST-Streckenabweichung als Ausdruck einer panmyokardialen Ischämie.

5.2.3.5 Erhöhung des Blutglukosespiegels

Bei 17% der in der Tab. 2 zusammengefaßten Fallbeschreibungen tritt ein erhöhter Blutglukosewert auf. Ramu (66) berichtet von vier Vergiftungen mit schwerster Symptomatik, die erhöhte Blutglukosewerte aufwiesen, während bei fünf Fällen mit leichter Verlaufsform die Werte normal ausfielen.

Namba (50) sieht die Ursache des Blutzuckeranstiegs in einer Freisetzung von Adrenalin.

Ramu (66) bringt Überlegungen, warum die Hyperglykämie nicht durch die erhöhte Freisetzung von Katecholaminen, die zwar bei Malathionvergiftung sicher vorhanden ist, verursacht sein kann: Katecholamine hemmen die Insulinsekretion; gleichzeitig mit der Glukose war jedoch im Vergiftungsfall auch das Insulin erhöht.

Eine Blockade der α -adrenergen Rezeptoren blieb ohne Einfluß auf die Hyperglykämie.

5.2.3.6 Verminderte CHE - Aktivität

5.2.3.6.1 Korrelation zwischen CHE - Aktivität und Schwere der Symptomatik

Man würde erwarten , daß eine Beziehung besteht zwischen der Schwere der Symptomatik und der Höhe der CHE - Aktivität . Karnik (83) glaubt , daß eine Serum-CHE-Aktivität größer als 140% (bestimmt nach der Methode von De la Hueriga et al.) eine Vergiftung mit einem organischen Phosphorsäureester so gut wie sicher ausschließt. Er untersuchte Vergiftungsfälle mit Diazinon , die meisten dieser Patienten wiesen CHE - Aktivitäten zwischen 0 und 60% auf . In diesem Bereich zeigte die Schwere der Symptome keine Korrelation zu niedrigen CHE - Werten .

Das Fehlen einer engen Beziehung zwischen Schwere der klinischen Symptome und Grad der CHE-Aktivität beschreibt Goldin (74) für Malathion. Seiner Meinung nach hängt die Schwere der Symptome ab vom Grad der Inaktivierung der CHE an spezifischen kritischen Stellen, wie z.B. an Zellmembranen. Die Höhe der Plasma- und Erythrozyten - CHE sagt darüber nicht unbedingt etwas aus. Zusätzlich spielt evtl. die Hemmung anderer Enzyme eine Rolle.

Forth (11) sieht vor allem die Höhe der CHE des ZNS als entscheidend an .

Die WHO fordert, daß Arbeiter aus der Malathionexposition genommen werden, wenn die Aktivität ihrer Blut-CHE um 25% fällt, ausgehend von ihrem "Präexpositionswert". (zitiert in Sare (63)).

5.2.3.6.2 Vergleich des Aktivitätsverlaufs von Plasma- und Erythrozyten-CHE im Vergiftungsfall

Die CHE der Erythrozyten wird zeitlich vor der Plasma-CHE gehemmt. Deshalb scheint die Aktivität der Erythrozyten-CHE ein zuverlässigerer Indikator besonders bei chronischer Exposition zu sein. (54).

Die Plasma-CHE erholt sich auch rascher als die Erythrozyten-CHE. Goldin (74) zeigt den Aktivitätsverlauf beider CHEn bei einem akuten Vergiftungsfall, dargestellt in Abb. 9 .

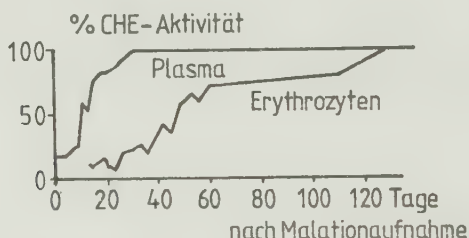


Abb. 9 : Verlauf der Plasma- und Erythrozyten-CHE-Aktivität bei einer akuten Vergiftung mit Malathion (74).

Die Aktivität der Erythrozyten-CHE lag am 10.Tag bei 10% , blieb bis zum 45.Tag zwischen 10 und 25% , stieg dann allmählich an und erreichte etwa um den 130. Tag 100%.

Die Serum-CHE lag in den ersten 9 Tagen unter 22% des Normalwerts, stieg dann schnell an und erreichte am 35. Tag 100%.

Die Geschwindigkeit, mit der sich die Erythrozyten-CHE erholt, geht parallel mit der Produktion neuer roter Blutzellen (63), (74). Deshalb ist anzunehmen, daß der Anstieg der Erythrozyten-CHE in erster Linie durch den Nachschub frischer Enzyme in neu gebildeten Erythrozyten bedingt ist , viel eher als durch die Reaktivierung alter Enzyme (63).

5.2.3.6.3 Einfluß der CHE-Hemmung auf die Erythrozyten-überlebenszeit

Selbst bei Vergiftungen mit ausgeprägter Depression der Erythrozyten-CHE traten keine Hämolysezeichen auf (74). Goldin (74) hält es jedoch für möglich, daß die Erythrozyten durch die CHE-Hemmung in einer frühen Entwicklungsstufe geschädigt werden können. Die CHE ist in den Vorläuferzellen der Erythrozyten zur Phospholipidsynthese nötig (84). Malathion verkürzt die Lebensdauer reifer menschlicher Erythrozyten also nicht, schädigt aber möglicherweise die Erythrozytenvorstufen.

5.2.4 Schädigende Einflüsse von Malathion , die das Bild der Vergiftungssymptome mitbeeinflussen könnten.

Die Vergiftungssymptome sind im wesentlichen Ausdruck eines Überangebots an Acetylcholin, bedingt durch die Hemmung der AChE. In der Literatur taucht immer wieder der Verdacht einer zusätzlichen direkten Schädigung von Zellen durch Malathion auf (85), (86).

Feland (88) entdeckte 1972 bei Ratten, denen Malathion verabreicht worden war, eine Abnahme des Hexosamingehalts intakter Lebermitochondrien. Der verminderte Hexosamingehalt, verbunden mit einer herabgesetzten Aufnahme von $^{35}\text{SO}_4^{2-}$, sprach für einen Mukopolysaccharidverlust der Mitochondrien. Zusätzlich war auch ein Verlust an Stickstoff an der Mitochondrienmembran festzustellen. Abnahme der passiven Schwellfähigkeit bestätigte den Verlust der Integrität der Mitochondrienmembran nach Malathionexposition.

In einzelnen Fällen von Alkylphosphatvergiftungen wurde die Freisetzung zellulärer Enzyme beobachtet, ebenso Komplexänderungen der molekularen Struktur membrangebundener Enzyme. Malathion setzte in vivo und in vitro Arylsulfatase aus den Leberlysosomen frei. Es reagierte auch mit strukturellen Komponenten der Lysosomenmembran und veränderte die Permeabilität der Lysosomenmembran (87).

Disney et al. (89) fanden bei Ratten nach Malathionexposition eine Mobilisierung von Schwefel aus verschiedenen Geweben und eine gesteigerte Schwefelausscheidung. Sie führten dies auf einen durch Malathion verursachten Gewebsuntergang zurück.

Malathion erniedrigt den Gehalt der Leber an Glutathion, während Malaoxon keinerlei Effekte auf Glutathion zeigt. (14). Glutathion spielt eine wichtige Rolle im Schutz nukleophiler Stellen von Hepatozyten vor dem elektrophilen Angriff alkylender Substanzen (Mitchell et al. , zitiert in (14)). Erschöpfung des Leberglutathiongehalts führt zu hepatischen Zellnekrosen (14).

5.3 Obduktionsbefunde bei Vergiftung mit Malathion

Bei fast allen obduzierten Vergiftungsfällen werden übereinstimmend folgende Befunde angegeben :

venöse Hyperämie der inneren Organe,
Lungenödem , generalisierte Ödeme,
Nekroseherde im Intestinaltrakt.

Als Todesursache macht Chhabra (72) vor allem Ateminsuffizienz, Herzstillstand und medulläre Paralyse verantwortlich.

Nachstehend sind die pathologischen Veränderungen an den verschiedenen Organen im einzelnen dargestellt.

Herz: punktförmige Hämorrhagien im Myokard, (72), (44), maximale Dilatation der myokardialen Blutgefäße mit hämosiderinhaltigen Makrophagen, interstitielles Ödem und Fettinfiltration des Myokards, Anreicherung von mononukleären Zellen im Myokard (72),

Blutgefäße: Dilatierung der Blutgefäße (72), hochgradige , akute venöse Kongestion und Ödem fast aller Organe (50), (44), (72), (46), (84),

- Lungen: Lungenödem (72), (84), (44), (46),
- Gehirn: hochgradiges Ödem (46), (44), (50), frisches subdurales Hämatom mit keinerlei Hinweis auf ein Schädelhirntrauma (84), schwere mikroskopische Veränderungen am gesamten Nervensystem (77)
- Leber: schwere Leberverfettung (77), Rundzellinfiltrate in den periportal Feldern, Aufhellung der Leberzellkerne (46),
- Magen: punktförmige Hämorrhagien der Magenschleimhaut (44), mit herdförmigen Schleimhautnekrosen (44), (46), (77),
- Nieren: hochgradige Hyperämie, keine Entzündungszeichen (46),
- Milz: Venostase, erhaltene Follikelstruktur, auffallend geringe Zellmenge in der Pulpa (46).

5.4 Toxizität von Malathion

5.4.1 Ergebnisse von menschlichen Expositionsversuchen

Zahlreiche Expositionsversuche von Menschen wiesen Malathion als relativ ungefährlich für den Menschen aus: Keinerlei Vergiftungssymptome oder Reduktion der CH_E waren festzustellen bei Expositionen in Luft, die 5 mg., 20 mg. oder 85 mg Malathion / m³ enthielt. Die Exposition erfolgte 84 mal in 42 aufeinanderfolgenden Tagen (86). Ebenso hatten keinerlei negative Auswirkungen auf die exponierten Personen die dermale Applikation von 1, 5, und 10%igem Malathionstaub 5 mal / Woche für 8 - 16 Wochen (90) und die orale Ingestion von 16mg Malathion / Tag 47 Tage lang (91).

Die Blut-CHE war um 25% reduziert bei Menschen , die täglich 24mg Malathion 56 Tage lang einnahmen (91).und um 20 - 30% bei 6 von 12 Arbeitern , die Malathion ohne besondere Vorsichtsmaßnahmen 6 Monate lang versprühten(92).

Die Tabelle 3 enthält eine Übersicht und genauere Aufschlüsselung der Expositionsversuche.

Miles (94) und Gardner (93) untersuchten exponierte Arbeiter während mehrwöchiger Malathion - Spray - Aktionen. Sie fanden keine signifikante Reduktion der CHE - Aktivität während der gesamten Expositionszeit.

Tab. 3 : Übersicht über Expositionsversuche mit Malathion

Autor	n	Dosis Malathion/ Tag	Dauer	Aufnahme- weg	CH ₃ -Aktivität Plasma / Ery	Klinische Symptome
Culver (95) 1956	1	1, 1-2, 1mg	10 Tage	inhalativ cutan	27%	keine
		3, 2-8, 6mg	10 Tage		19%	
Gutentag(96) 1959	10	1, 1/4igen Malathion- puder am gesamten Körper	8 mal in 15 Tagen	cutan	keine Änderung	keine
Rider et al. (97) 1959	10	8 mg	32 Tage	oral	keine Änderung	keine
	10	8 mg Mal. + 3 mg EPN	44 Tage	oral	" "	"
	10	16 mg Mal. + 6 mg EPN	42 Tage	oral	erniedrigt	

Tab. 3 : Fortsetzung

Autor	n	Dosis Malathion/ Tag	Dauer	Aufnahme- weg	CHS-Aktivität Plasma / Ery	klinische Symptome
Golz (86) 1959	4	5 mg/m ³ Luft	2Std. /Tag f. 42 Tage	inhalativ	keine Änderung	keine
	4	20 mg/m ³	"	"	"	"
	4	85 mg/m ³	"	"	"	"
Mattson et al.(41) 1960	1	11 mg	1 Tag	oral	keine Änderung	keine
	1	58 mg	1 Tag	oral	"	"
Hayes et al.(90) 1960	39	280 mg 1400 mg 2800 mg	39 Tage	cutan	keine Änderung	Haut- irritation
	5	8 mg	32 Tage	oral	keine Änderung	keine
Moeller et al.(91) 1962	5	16 mg	47 Tage	oral	"	"
	5	24 mg	56 Tage	oral	Reduktion um 25%	keine

5.4.2 Angaben über tödliche Malathionmengen

5.4.2.1 beim Menschen

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Expositionsversuche stehen die zahlreichen Vergiftungsfälle mit Malathion mit z.T. schwerer Symptomatik und tödlichem Ende.

Schwere Vergiftungsbilder rief die Ingestion von 4g , 14g (57) , 15g , 25g (50), 35g (69), 30g , 35-50g(71) hervor,

der Tod trat ein nach einer Ingestion von 5g (90) , 25g , 35g , 70g , 60-90g (50).

Die Angaben in der Literatur über die kleinste, für den Menschen tödliche Malathiondosis schwanken. Die Tab. 4 gibt eine Übersicht über die geschätzte letale Dosis für den Menschen.

Autor	geschätzte letale Dosis
Dreissbach (98)	1000mg / kg KG
Talcott. (99)	500mg - 1000mg / kg KG
Faragó (44)	>400mg - 500mg / kg KG
Namba (50)	400mg - 500mg / kg KG
Frost (47)	<400mg / kg KG

Tab. 4 :

Zusammenstellung verschiedener geschätzter letaler Dosen Malathion für den Menschen.

Die kleinste Dosis Malathion , die sich für den Menschen als fatal erwies, betrug 71 mg / kg KG , die höchste nicht fatale Dosis betrug 200 mg / kg KG (2).

5.4.2.2 Zum Vergleich die LD₅₀ - Werte von Ratten und Mäusen und vom Insekt

Die Tabelle 5 enthält eine Zusammenstellung von LD₅₀ - Werten für Malathion aus der Literatur.

Rosival et al. (103) , die die akute toxische Wirkung organischer Phosphorsäureester in Tierversuchen studierten , halten den Menschen bezüglich der toxischen Wirkung dieser Stoffe für etwa 10 mal empfindlicher als die Ratte. Zu ähnlicher Anschauung gelangten speziell für Malathion Frost und Poulsen (47).

Autor	LD ₅₀ für Malathion in mg / kg KG						
	Maus			Ratte			Insekt
	oral	s.c.	cutan	oral	s.c.	cutan	
(100)	1180			1400			
(44)	480						
(50)	1375	221	4444				
(84)				1100			
(101)	3500	2800					
(102)				1500			
(47)				600- 1200		•	
(56)				1375			
(18)				1400		4000	
(5)	815						
(28)	1590						
(46)	507						
(5)							30
(28)							16- 120

Tab. 5 : Zusammenstellung von LD₅₀ - Werten von Malathion für Maus , Ratte und Insekt

5.4.3 Mögliche Ursachen für die variierenden Angaben der Literatur über die letale Dosis beim Menschen:

Folgende Faktoren sind zu berücksichtigen:

unterschiedliche Malathionkonzentrationen in handelsüblichen Zubereitungen,
die Toxizität des Lösungsmittels,
bei respiratorischer Exposition die Partikelgröße der inhalierten Zubereitung (90),
die Zeit, die von der Aufnahme des Gifts bis zum Beginn der Behandlung verstrich,
gesteigerte Empfindlichkeit einzelner Individuen gegenüber Malathion,
gesteigerte Toxizität von Malathion.

Auf die letzten beiden Punkte wird näher eingegangen.

5.4.3.1 Faktoren , die die Empfindlichkeit gegenüber Malathion beeinflussen können

Alter: Jugendliche Individuen sind gegenüber Malathion empfindlicher als erwachsene. Die Leber junger Ratten entgiftete Malathion wesentlich langsamer als die Leber erwachsener Tiere (104), (105), (64). Den Grund sahen die Autoren in einer noch unvollständigen Entwicklung des entgiftenden Enzymsystems.

Bei der Zusammenstellung der in der Literatur berichteten Vergiftungen fällt der hohe Anteil an betroffenen Kindern auf.

Geschlecht: Malathion und Malaoxon waren für weibliche Tiere toxischer als für männliche (40). Die Leber männlicher Tiere besaß eine 2,5 mal größere Carboxylesteraseaktivität (29), (106).

Genetische

Ursachen : Karandikar (zitiert in Wadia (73)) konnte zeigen, daß die genetisch bedingte Variation in der Höhe des CHE - Spiegels eine wichtige Rolle spielt in der Empfindlichkeit gegenüber organischen Phosphorsäureestern. Untersuchungen von Wadia (73) auf diesem Gebiet lieferten jedoch keine sicheren Aussagen.

5.4.3.2 Faktoren, die die Toxizität von Malathion steigern können

An erster Stelle ist hier die Verunreinigung der Präparate zu nennen.

Lösungs-

mittel : Die LD₅₀ des reinen Malathion gibt Spector (100) mit 1400mg / kg KG an , während der Wert für ein technisches Präparat (90%ige Lösung in Öl) 480mg /kg KG beträgt. Besonders die Verwendung von Propylenglykol und Pflanzenölen als Lösungsmittel vermindert die LD₅₀-Werte, wahrscheinlich weil diese Substanzen die Resorption des Malathion aus dem Gastrointestinal-Trakt erleichtern (107). König(46) fand bei seinen Untersuchungen , daß die Toxizität des Präparats "Fosfotion", das zu 56% Xylol enthält, höher war als die Summe aus der Malathiontoxizität und der Toxizität des Lösungsmittels.

Iso-

malathion: Die Lagerung von Malathion bei 40°C für 3 - 6 Monate hat die Bildung von Substanzen zur Folge , die eine bedeutend höhere Toxizität haben als reines

Melathion (108). Die wichtigste dieser Verunreinigungen ist Isomalathion. Es entsteht aus Malathion, indem der doppelt an den Phosphor gebundene Schwefel mit dem Sauerstoff der Seitenkette die Position tauscht (5). Die Abb. 10 zeigt die Strukturformel von Isomalathion.

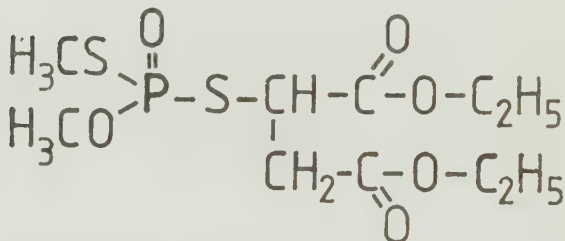


Abb. 10 : Strukturformel von Isomalathion

Isomalathion hemmt die Aktivität menschlicher Leber-Carboxyesterasen bereits in Konzentrationen unter 10^{-6} Mol / Liter (109).

Talkott (109) sieht in dieser Verunreinigung die Ursache der von Baker et al. (59) 1978 berichteten Malathion-Vergiftungsepidemie in Pakistan.

Andere, ebenfalls durch längere Lagerung von Malathion entstandene Verunreinigungen, steigern die Toxizität für Ratten (108), wahrscheinlich auch durch Carboxyesterasenhemmung, sie sind jedoch nicht in der Lage, menschliche Leber-Carboxyesterasen zu inaktivieren. Es ist jedoch nicht auszuschließen, daß durch sie andere Esterasen in ihrer Aktivität beeinträchtigt werden (109).

Rosival et al. (103) sehen ebenfalls einen Zusammenhang der Malathiontoxizität mit dessen Reinheitsgrad.

Kombination von Malathion mit anderen organischen Phosphorsäureestern

Die gleichzeitige Ingestion von Malathion und dem Insektizid EPN^{*} hat eine hohe Potenzierung der Toxizität zur Folge(106). EPN hemmt in vitro den Abbau von Malathion und Malaoxon (22), (110). EPN hemmt die Aktivität der Carboxyesterase.

Ein weiteres Beispiel für die Potenzierung der Toxizität durch Kombination mit anderen organischen Phosphorsäureestern ist die gleichzeitige Verabreichung von Malathion und TOTP^{**}. TOTP steigert ebenfalls durch Hemmung der Carboxyesteraseaktivität die Toxizität von Malathion (111).

* Ethyl-p-nitrophenyl thionobenzenephosphonate

** Triorthotolyphosphat

6. Zusammenfassung

Malathion hat wegen seiner angeblich geringen Toxizität für den Menschen und seiner guten Wirksamkeit vor allem in der Malariaabekämpfung eine weite Verbreitung gefunden .

Über den Metabolismus von Malathion im menschlichen Organismus ist wenig bekannt . Hydrolyse und Oxidation werden als die beiden Hauptabbauwege beim Säuger angesehen, wobei die Hydrolyse zu einer Entgiftung des Malathion führt, während die Oxidation eine Giftung zur Folge hat .

Seit seiner Einführung 1950 sind zahlreiche Vergiftungsunfälle und Suizide mit Malathion bekannt geworden . Die Symptome bei Vergiftung mit Malathion sind im wesentlichen Ausdruck des erhöhten Acetylcholinspiegels , bedingt durch die Hemmung der Cholinesterase . In der Literatur taucht immer wieder der Verdacht weiterer schädigender Wirkungen des Malathion auf . Außerdem besteht keine enge Korrelation zwischen der Schwere der Vergiftungssymptomatik und der Cholinesterase-Aktivität .

Über die kleinste , für den Menschen tödliche Malathiondosis , herrschen in der Literatur unterschiedliche Ansichten (400 mg / kg KG - 1000 mg / kg KG). Die Ursache der differierenden Angaben könnte in einer gesteigerten Empfindlichkeit einzelner Individuen gegenüber Malathion liegen, bzw. in einer gesteigerten Toxizität durch Verunreinigungen oder durch Kombination mit anderen organischen Phosphorsäureestern .

7. Literaturverzeichnis

- (1) Murakami A.; Jap.J.leg.Med. 13, 137-143 (1959)
- (2) Substitute Chemical Program, EPA-540/1-75-005,
- (3) Michelbacher A., Bacon O.G.; J.econ. Entomol. 46,891, 1953,
- (4) Association of Economic Poisons Control Officials Inc., Official Publication of 1954
- (5) Eto M.; Organophosphorus Pesticides : Organic and biological Chemistry, CRC Press , Cleveland , Ohio ,1977 .

- (6) Oosterbaan R.A., Jansz H.S., Comprehensive Biochemistry, Vol. 16, Amsterdam , 1965, 1.
- (7) Aldridge W.N.; Biochem.J. 53, 117-124, 1953
- (8) Wilson I.B.; Academic Press, 1960, 501,
- (9) Aldridge W.N. ,Reiner E. ; North-Holland, Amsterdam, 1972.
- (10) Aldridge W.N.,; Bull. W.H.O.,44, 25, 1971
- (11) Forth W., Henschler D., Rummel W.; Pharmakologie und Toxikologie, 1975.
- (12) Stevens J., Greene F.E.; Life Sciences 13 (1677-91), 1973.
- (13) Rosenberg P. Coon J.M.; Proc.Soc. Exp.Biol. ,98 650-652, 1958.
- (14) Stevens J.T.; Life Sciences 14 (2215-29), 1974.
- (15) Poore R.E., Neal R.A.; Tox. Appl. Pharmac.,23 759-768 1972.
- (16) Buddecke E.; Grundriß der Biochemie, 1974.
- (17) Murakami A.; Jap.J. leg. Med. 13, 164-170, 1959.
- (18) Matsumara F., Ward C.T.; Arch Environ Health, 13,257, 1966.
- (19) March R.B., Fukutu T.R. et al.; j.econ. Entomol. 49,185, 1956.
- (20) Christman J.A., Lewi H.B.; J. Biol. Chem. ,47,495, 1921.
- (21) McGinty D.A. ,Lewis H.B.; ibid.,67, 567 ,1926.
- (22) Cook J.W.; J.Ass. Office Agriculture Chemists 41:399-407, 407-411, 1958.

- (23) Sakai K., Matsumara F.; Toxicol. Appl. Pharmacol., 19 (4), 660-666, 1971,
- (24) Koijma K.; Report of Toa Noyaku Co., 1961.
- (25) Dautermann W.C., Menzer R.E.; J. Agric. Food Chem. 18, 1031, 1970
- (26) Chen P.R., Tucker W.P., Dautermann W.C.; J. Agric. Food Chem. 17, 86, 1969.
- (27) Main A.R., Braid P.E.; Biochem. J., 84, 255, 1962.
- (28) O'Brien R.D.; J. econ. Entomol. 50, 159, 1957.
- (29) Krueger H.R., O'Brien R.D.; J. econ. Entomol. 52, 1063, 1959b.
- (30) Matsumara F., Brown A.W.A.; J. econ. Entomol. 54, 1176, 1961.
- (31) Matsumara F., Voss G.; J. econ. Entomol. 57, 911, 1964.
- (32) Cohen S.D., Murphy S.D.; Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 139, 1385-89, 1972.
- (33) Cohen S.D., Murphy S.D.; Toxicol. Appl. Pharmacol., 27, 537-550, 1974.
- (34) Polak R.L., Cohen E.M.; Biochem. Pharmacol. 18, 813-820 1969.
- (35) Triolo A.J., Mata E., Coon J.M.; Toxicol. Appl. Pharmacol. 17, 174-180, 1970.
- (36) Main A.R., Dautermann W.C.; Can. J. Biochem. 45, 757-771, 1967.
- (37) Lauwerys R.R., Murphy S.D.; Biochem. Pharmacol., 18, 789-800, 1969a.
- (38) Cohen S.D., Murphy S.D.; J. Pharmacol. Exp. Ther. 176, 733-742, 1971b.
- (39) Mendoza C.E. et al.; Comp. Biochem. Physiol. 56C, 189-191, 1977.
- (40) Kaemmerer K., Buntenkötter S.; Residue Revue, 145-158.
- (41) Mattson A.M., Sedlak V.A.; J. agric. Food Chem. , 8, 107, 1960.
- (42) W.H.O. 1962, Seite 15.
- (43) Goldin A.R., Rubenstein A.H., et al.; New Engl. J. Med. 271, 1289-1293, 1964.
- (44) Farago A.; Arch Toxik 23, 11-16, 1967.
- (45) Richards A.G.; Canad. Med. Assoz. J. 91, 82-83, 1964.

- (46) König J., Hynië I. Kácl K.; Archiv für Toxikologie, 22, 129-136, 1966.
- (47) Frost J., Poulsen E.; Dan.med.Bull., 11, 169-177, 1964.
- (48) Golz H.H.; Arch. Indust. Health, 16, 337-352, 1957.
- (49) Nalin D.R.; Tropical and Geographical Medicine, 25, 8-14, 1973.
- (50) Namba T., Greenfield M., Grob D.; Arch. Environ. Health, 21, 533-541, 1970.
- (51) Walters M.N.J.; M.J. Australia I, 876, 1957.
- (52) Goldmann H., Teitel M.; J. Pediat. 52, 76-81, 1958.
- (53) Healy J.K.; M.J. Australia 1, 765-767, 1959.
- (54) Paul A.H.; New Zealand M.J., 59, 346, 1960.
- (55) Wenzl J.E., Burke E.C.; JAMA 182, 495-497, 1962.
- (56) Tuthill J.W.G.; New Eng J Med 258, 1018-1019, 1958.
- (57) Gitelson S. et al.; JAMA 197, 819-821, 1966.
- (58) Petty C.S.; Am. J. Med. 24, 467-470, 1958.
- (59) Baker E.L. et al.; The Lancet, 31-33, 1978.
- (60) Ekin F.H.; British Medical Journal, 3, 47, 1971.
- (61) Rozier J.S.; The Medical Times, 103(11), 89, 1975.
- (62) Sellassie M.A.; Ethiopian Medical J, 9, 205-6, 1971.
- (63) Sare W.M.; New Zealand Med. J., 75, 93-4, 1972.
- (64) Shihab K.; Bull. of Endemic Diseases, 17, (1-4), 69-74, 1976.
- (65) Harris C.J.; Arizona Medicine, 26, 872-6, 1969.
- (66) Ramu A.; Israel J. of Medical Sciences, 9, 631-4, 1973.
- (67) Parker G.F., Chaitin W.R.; J. of Indian Medicine A, 48, 491, 1955.
- (68) McLaughlin L.a., Snyder C.; Ochsner Clin. Rep., 2 (1) 37-40, 1956.
- (69) Mathewson I., Hardy E.A.; Anaesthesia 25, 265-271, 1970.
- (70) Crowley W.J., Johns T.R.; Arch. Neurol. 14, 611-615, 1966.
- (71) Windsor P.W.M.; Practition 200, 600, 1968.
- (72) Chhabra M.L.; Indian J. of Med. Sciences, 24, 424-9, 1970.
- (73) Wadia R.S.; Ind. J. Med Research, 66(3), 460-8, 1977.
- (74) Goldin A.R., Rubenstein A.H. et al.; New Engl. J. Med. 271, 1289-1293, 1964.

- (75) Bychkovskii V.M.; Voprosy Okhrany Materinstva i Detsrva, 17, 63-7, 1972.
- (76) Glaser J. Levin S.; Harefuah, 74, 261, 1968.
- (77) Varnai L.; Orv. Hetil. 112, 1651-1653, 1971.
- (78) Richardson G.M.; Brit. M.J. 2, 923, 1963.
- (79) Desbuquois G.J., Lutin J. et al. Arch. Mal. prof. 24, 400, 1963.
- (80) Michenfelder J.D., Terry H.R., Daw E.F.; Anesth Analg 40, 397-403, 1961.
- (81) Koelle G.B.; Anticholinesterase Agents. 3rd Ed., 1965.
- (82) Limaye M.R.; J.I.M.A., 47, 492, 1965.
- (83) Karnik V.M., Ichaporia R.N., Wadia R.S.; J Assoc Physicians India 18, 337, 1970.
- (85) Hassan A., Cueto C.; Zeitschr. Naturforsch. 25b, 521, 1970.
- (84) Harris I.M., Prankerd T.A.J., Westerman M.F.; Brit. M.J., 2, 1276-1957.
- (86) Golz H.H.; Arch. Industr. Health, 19, 516-23, 1959.
- (87) Mtiforo C., Stein M.; Biochem. J., 102, 44, 1967.
- (88) Feland B. et al.; J. Agric. Food. Chem., 20, 1274-5, 1970.
- (89) Disney G.W., Smith J.T.; J. Agric. Food Chem., 18, 540, 1970.
- (90) Hayes W.J., et al.; Bull. WHO., 22, 503-514, 1960.
- (91) Moeller H.C., Rider J.A.; Toxic. Appl. Pharmacol., 4, 123-30 1962.
- (92) Grech J.L.; Brit. J. Industr. Med., 22, 67-71, 1965.
- (93) Gardner A.L., Iverson R.E.; Arch. Environ. Health, Vol. 16, 822-826, 1968.
- (94) Miles J.W., McWilson W. et al.; Center of Disease Control Public Health Service, U.S. Department of Health, Education, Welfare, Atlanta, GA 30333, USA.
- (95) Culver D., Caplan P.E., Thielen W.; Arch. Industr. Health, 14, 326-32, 1956.
- (96) Gutentag P.J.; Chem. War. Lab. Tech. Rep., 1-12, 1959.
- (97) Rider J.A., Moeller H.C. et al.; Clin. Research, Vol VII, 81-82, 1959.
- (98) Dreisbach R.H.; Handbook of Poisoning, Fourth Ed., 87-92, 1963.

- (99) Talcott R.E., Mallipudi N.M., Fukuto T.R.; *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 50 501-504, 1977.
- (100) Spector W.S.; *Handbook of Toxicology*, Vol I, 1956.
- (101) Murakami A.; *Jap. J. leg. Med.* 13, 137-143, 1959.
- (102) Dési I., Dura G. et al.; *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, Vol 3, 410-25, 1975/76.
- (103) Rosival L., Vrbovsky, et al.; Bratislava: SAV, 1959.
- (104) Chamberlin H.R., Cooke R.E.; *Amer. J. Dis. Child.* 85, 1 4-72, 1953
- (105) Brodeur J., DuBois K.P.; *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 45, 621-31, 1967.
- (106) Knaak J.B., O'Brien ; *J. Agr. Food Chem.*, 8, 198, 1960.
- (107) Malathion , *Summary of Pharmacology and Toxicology*, 1956.
- (108) Umetsu N.; *J. Agr. Food Chem.* 25(4) , 946-52, 1977.
- (109) Talcott R.E., Denk H., Mallipudi M.N.; *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 49, 373-376, 1979.
- (110) Murphy S.D. , DuBois K.D.; *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 96, 813, 1957.
- (111) Cohen S.D., Ehrich M.; *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 37, 39-48, 1976.
- (112) Nakatsugawa T., Dahm P.A.; *Biochem. Pharmacol.* 16, 25 , 1967.
- (113) Nakatsugawa T., Tolman N.M., Dahm P.A.; *Biochem. Pharmacol.* 18, 1103, 1969.



Lebenslauf

Name : Karoline Wenger , geb. Müller
geboren am: 30. 12. 51
in : Irsingen
Familienstand : verheiratet, ein Kind

Schulen :

Sept. 1958 - Juli 1965 Volksschule in Irsingen
Sept. 1965 - Juli 1973 Neusprachliches Gymnasium
in Mindelheim

Studium :

Okt. 1973 - März 1975 Universität Erlangen
Fachrichtung : Psychologie
April 1975 - April 1981 Universität Erlangen
Fachrichtung: Humanmedizin
21. Mai 1981 Approbation

Berufstätigkeit:

seit August 1982 Assistenzärztin im Kreiskrankenhaus
Kösching

